

ANTI-BACTERIAL AGENT SLOW RELEASING URINATION CATHETER

Patent Number: JP59228856
Publication date: 1984-12-22
Inventor(s): MOCHIZUKI MASATSUGU; UMEMURA YOSHIHIRO; SAKAMOTO IZUMI; TAKAGI KUNIIHIKO
Applicant(s): UNITIKA LTD
Requested Patent: ☐ JP59228856
Application Number: JP19830104572 19830610
Priority Number(s): JP19830104572 19830610
IPC Classification: A61M25/00; C08K5/29; C08L21/00
EC Classification:
Equivalents: JP1633221C, JP2061261B

Abstract

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—228856

⑤ Int. Cl.³
A 61 M 25/00
C 08 K 5/29
C 08 L 21/00

識別記号

CAM

庁内整理番号
6917—4C
6681—4J
6681—4J

⑬ 公開 昭和59年(1984)12月22日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ 抗菌剤徐放性導尿カテーテル

⑯ 発明者 阪本泉

京都市伏見区桃山町大島38—33
5

⑰ 特 願 昭58—104572

⑱ 出 願 昭58(1983)6月10日

⑲ 発明者 望月政嗣

滋賀県甲賀郡甲南町杉谷1965

⑳ 発明者 高木邦彦

宇治市宇治野神1—102

㉑ 発明者 梅村吉弘

宇治市茅道車田3—13

㉒ 出 願 人 ユニチカ株式会社

尼崎市東本町1丁目50番地

明 細 書

1. 発明の名称

抗菌剤徐放性導尿カテーテル

2. 特許請求の範囲

- (1) 有機高分子系エラストマーを主成分とする導尿カテーテルにおいて、該カテーテルに難水溶性のビグアニド化合物又はその塩が含まれていることを特徴とする抗菌剤徐放性導尿カテーテル。
- (2) 導尿カテーテルの外表面又は／及び内表面に有機高分子系エラストマーのみからなる薄い被覆層が設けられている特許請求の範囲第1項記載の抗菌剤徐放性導尿カテーテル。
- (3) 導尿カテーテルの外表面と内表面の間に有機高分子系エラストマーのみからなる層が設けられている特許請求の範囲第1項記載の抗菌剤徐放性導尿カテーテル。
- (4) 有機高分子系エラストマーが天然ゴム又はシリコンゴムである特許請求の範囲第1項記載の抗菌剤徐放性導尿カテーテル。

(5) ビグアニド化合物が 1,6—ジ—(4—クロロフェニル)ビグアニド)ヘキサンの特許請求の範囲第1項記載の抗菌剤徐放性導尿カテーテル。

3. 発明の詳細な説明

本発明は導尿カテーテルに関するものであり、さらに詳しくは抗菌物質徐放性能を有する導尿カテーテルに関するものである。

脊髄損傷、脳出血、脳軟化症あるいは手術後の患者においては、排尿困難、尿失禁などの症状を伴うことが多い。このような場合は円滑な尿路を確保し、腎機能の維持や改善を促すかあるいは尿の漏出を防止するといった意味で導尿カテーテルが広く使用されている。しかし、導尿カテーテルは長期間尿路内に留置しておくため、このカテーテルの管内外を通じて細菌が侵入し、尿道炎、膀胱炎、腎臓炎等の感染が高頻度で発生することが知られている。この対策として従来は膀胱の洗浄や殺菌剤の注入あるいは抗生物質をはじめとする抗菌物質の予防的投与も行われているが、これら

は余分な操作を必要とするばかりでなく効果が不確実である。このため、最近では導尿管カテーテル設置局所での細菌感染を根本的に防止するために、抗菌剤が局所において一定速度で長期間徐放されるタイプの導尿管カテーテルの出現が強く望まれている。

従来、医学あるいは薬学領域における薬剤のコントロールリリース技術に関しては、例えば化学工業、第45巻、第7号 441頁(1981)の総説に記載されているように(1)マトリックス構造のポリマーや細孔質内に活性物質を分散させたもの、(2)薄膜により活性物質をマイクロカプセル化したもの、(3)浸透圧によるオスモティックポンプを利用したもの及び(4)活性物質を含むコア物質の外部を侵食性物質でコーティングしたものの4種類に大別される。これらのうち、薬剤の時間的経過に伴う放出量変化がない一定速度の放出、すなわちゼロ・オーダー・リリース(Zero order release)は(2)(3)(4)においては可能であるが、一般的には特別な工夫や高度な技術が要求される。一方、(1)のポリ

マーマトリックス内に薬剤を分散させたものは製造が容易であるために古くから種々の形態で実用化されているが、ゼロ・オーダー・リリースは不可能であり、そのような例は今までにほとんど知られていない。すなわち(1)においては、一般的に初期に異常放出が認められ、その後、急激に放出量が減少し、以後、漸減する傾向が認められる。

ところで導尿管カテーテルにおいてもその体内留置期間中において、抗菌剤が一定速度で放出され続けることが重要であることは言うまでもない。すなわち、抗菌剤が各種の細菌に対し一定の殺菌効果を有するためには、いわゆる最小(発育)阻止濃度(Minimal Inhibitory Concentration, 以下MICと称す。)以上の抗菌剤が、その使用期間中において徐放され続けることが重要であり、一方MIC以上の抗菌剤の異常放出は経済的に不利であるばかりでなく、尿路や膀胱内の粘膜に対し副作用としての炎症をもたらすことになり好ましくない。

以上のような技術的背景を踏まえた上で、本発

明者らは工業的に製造の容易なマトリックスとしての有機高分子系エラストマーを主成分とする導尿管カテーテルの表面又は/及び内部に抗菌剤を分散させた系について、ゼロ・オーダー・リリースが達成されないものかどうか鋭意検討した結果、驚くべきことに抗菌剤として難水溶性のビグアニド化合物又はその塩が有機高分子系エラストマー中に分散された系において実質的にゼロ・オーダー・リリースが達成されることを見出し、本発明に到達したものである。

すなわち本発明は、有機高分子系エラストマーを主成分とする導尿管カテーテルにおいて、該カテーテルに難水溶性のビグアニド化合物又はその塩が含まれていることを特徴とする抗菌剤徐放性導尿管カテーテルである。

本発明は、特別な工夫や高度な技術を要することなく製造方法の極めて容易なポリマーマトリックスとしての有機高分子系エラストマー内に難水溶性のビグアニド化合物又はその塩を分散させただけで、実質的にゼロ・オーダー・リリースを実

現した導尿管カテーテルを提供するものであり、その工業的意義は極めて大きい。本発明において実質的にゼロ・オーダー・リリースが達成された理由については明らかではないが、本発明における難水溶性のビグアニド化合物又はその塩の水に対する溶解度が低いことや素材マトリックスとの相互作用が、相乗的に作用したためと考えられる。すなわち本発明におけるビグアニド化合物はその化学構造において極性基としてのカチオン基とともに、メチレン基が2~10個つなげた大きな疎水性基をもつことを特徴とするが、これらが水中に浸漬した場合水や疎水性の有機高分子系エラストマー材料との相互作用において有利に作用したことが考えられる。

本発明における有機高分子系エラストマーとは、常温付近でゴム状弾性を有するものであり、例えば天然ゴム、合成ゴム、シリコンゴム、ポリウレタン、軟質ポリ塩化ビニル等が含まれる。ここで天然ゴムとは、ゴム植物の樹皮に切付を行った時に流れ出る種々の有機物及び無機物を含有した水

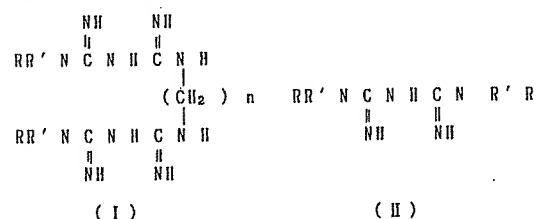
溶液を分散媒体とし、ゴム分を分散質とし、必要に応じてpH調整剤、加硫剤、加硫促進剤、軟化剤、充填剤、老化防止剤等を配合したものを意味する。合成ゴムとしては、例えばブタジエン、イソプレン、1,3-ペンタジエン、1,5-ヘキサジエン、1,6-ヘプタジエン、クロロプレン等のジエン系モノマーの単一重合体あるいはその共重合体あるいはその共重合体があげられる。シリコンゴムとは高重合度のオルガノポリシロキサンに、必要に応じて、例えば無機充填剤、分散促進剤、加硫剤等を配合したものを意味し、オルガノポリシロキサンとしては、例えばジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、メチルビニルポリシロキサン、フロロアルキルメチルポリシロキサン等があげられる。また、ポリウレタンとは主鎖の繰り返し単位中にポリイソシアナートとポリオールからなるウレタン結合を有するエラストマーを意味する。ポリイソシアナートとしては、例えばトルエンジイソシアナート、キシレンジイソシアナート、ナフタレンジイソシアナート、ジフ

フェニルメタンジイソシアナート、フェニレンジイソシアナート、エチレンジイソシアナート、シクロヘキシレンジイソシアナート、トリフェニルメタントリイソシアナート、トルエントリイソシアナート等があげられ、ポリオールとしては、例えばエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジエチレングリコール、シクロヘキサングリコール、ペンタエリスリトール、グリセリン、1,1,1-トリメチロールプロパン等のポリオール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリテトラメチレングリコール、ポリエチレングリコール/ポリプロピレングリコール共重合体等のポリエーテルポリオール等があげられる。また、ポリオールには、例えばコハク酸、グルタル酸、アビピン酸、セバシン酸、イソフタル酸、フタル酸、テレフタル酸等のジカルボン酸とエチレングリコールやプロピレングリコール等の縮合によって得られる両末端に水酸基を有するポリエステル等も含まれる。さらに、これらのポリオールの一部をポリアミン、ポリチ

オール、ポリカルボン酸等の他の活性水素化合物に置き換えたものも含まれる。また、軟質ポリ塩化ビニルとしては、例えばポリ塩化ビニル単独重合体に可塑剤を配合したものあるいは他成分との共重合により内部可塑化したものがあげられる。前者の可塑剤としては、ジブチルフタレート、ジ-2-エチルヘキシルフタレート、ジオクチルフタレート、ブチルラウリルフタレート、ジラウリルフタレート、ブチルベンジルフタレート等のフタル酸エステル類、ジオクチルアジペート、ジオクチルアゼレート、ジオクチルセバケート等の直鎖二塩基酸エステル類、トリクレジルホスフェート、トリキシレニルホスフェート、モノブチル-ジキシレニルホスフェート、トリオクチルホスフェート等のリン酸エステル類、メチルアセチルリシノレート、ブチルアセチルリシノレート等のヒマシ油誘導体、大豆油等の不飽和脂肪酸をエポキシ化したエポキシ化植物油、炭素数6~10の脂肪酸のトリ又はテトラエチレングリコールエステル、ブチルフタリルブチルグリコレート等のエチレン

グリコール誘導体、平均分子量 1,000~3,000 の粘調な低級ポリエステル系可塑剤等があげられる。また、後者の塩化ビニルの共重合モノマーとしては、例えば酢酸ビニル、塩化ビニリデン、アクリル酸又はメタクリル酸及びそのエステル、マレイン酸とそのエステル、アクリロニトリル等があげられる。

本発明におけるピグアニド化合物とは下記の一
般式（Ⅰ）又は（Ⅱ）で示されるものである。



ここで R はアルキル基、アミノアルキル基、フェニル基、アルキルフェニル基、ハロゲン化フェニル基、ヒドロキシフェニル基、メトキシフェニル基、カルボキシフェニル基、ナフチル基又はトリル基等であり、R' は水素又はアルキル基で

ある。なお n は正の整数であるが 2～10 の範囲が好適である。かかるビグアニド化合物の好適な具体的な例をあげれば 1,6-ジ- (4-クロロフェニルビグアニド) ヘキサン, ジアミノヘキシルビグアニド, 1,6-ジ- (アミノヘキシルビグアニド) ヘキサン等である。なかでも, 1,6-ジ- (4-クロロフェニルビグアニド) ヘキサン (別名クロルヘキシジン) は広範囲の微生物に対し強力な殺菌力を有し, かつ人体に対する毒性も低いところから, 今日医療, 衛生並びに食品業界において最も広く使用されている殺菌消毒剤の一つであり, 本発明においても特に好ましく用いられる。ビグアニド化合物は既述のとおり, 一分子内に正電荷と疎水性基をもつことを特徴とし, そのビグアニド基は有機塩基の中でも最も強い塩基の一つであり, 生理 pH 領域ではほとんど 100% プロトン化しているものであり, クロルヘキシジンは通常, 易水溶性のグルコン酸塩として用いられている。

本発明におけるビグアニド化合物の塩とは, ビグアニド化合物と無機酸もしくは有機酸とから形

成される塩をいう。ビグアニド化合物と難水溶性の塩を形成する無機酸又は有機酸としては, 例えば塩酸, 臭化水素酸, 硝酸, 硫酸, 炭酸, 重炭酸, クエン酸, リン酸, ホウ酸, ギ酸, 酢酸, 安息香酸, 酒石酸等があげられる。

本発明にいう難水溶性とは, 20℃における 100 g の蒸留水に対する溶解度が 0.001～3.0 g, 好ましくは 0.005～2.0 g の範囲のものを指す。水に対する溶解度が 0.001 g 未満では局所での放出量が低く殺菌剤としての効力が減退する。一方, 3.0 g をこえるものでは初期の異常放出が認められ, ゼロ・オーダー・リリースが実現されなくなる。

本発明の導尿カテーテルにおける難水溶性のビグアニド化合物又はその塩の含有量はその目的とするところにより異なるが, 好ましくは 0.01～30 wt%, より好ましくは 0.1～10 wt% である。

本発明の抗菌剤徐放性導尿カテーテルは従来公知の製造方法を利用することにより容易に製造することができる。例えば天然ゴムラテックス浸漬

液中に浸漬型を浸漬して導尿カテーテルを製造する場合には, 少なくとも一回は上記抗菌剤が均一に分散された浸漬液中に浸漬し, その後, 熱処理を施すことにより製造することができる。また, シリコンゴムのように射出成型法により製造する場合には, 成型機にかける前の素練りの段階で上記抗菌剤を添加し, その後, 通常の方法で成形, 加硫して製造することができる。なお, 上記抗菌剤の添加に際しては従来用いられている分散剤あるいは分散促進剤を用いることにより, より均一な安定した抗菌剤分散組成物を得ることが可能である。例えば天然ゴムラテックスへの抗菌剤の添加に際しては, あらかじめ抗菌剤を, 界面活性剤や増粘剤や保護コロイドとともにボールミル内で摩砕しながら均一なペースト状水分散物とした後に添加することが好ましい。また, シリコンゴムへの添加に際してはシリコンレジン, アルコキシシラン及びシロキサン, ヒドロキシシラン及びシロキサン, 有機酸エステル, 多価アルコール等の分散促進剤を利用することにより分散性が向上す

る。

以上のように本発明は有機高分子系エラストマーを主成分とする導尿カテーテルに難水溶性のビグアニド化合物又はその塩が含まれているものであるが, 上記導尿カテーテルが体内留置された場合, 尿路粘膜との接触面である外表面での抗菌剤の高濃度放出に伴う尿路粘膜の炎症を防止するために, 上記抗菌剤を含まない有機高分子系エラストマーのみよりなる薄い被覆層を外表面に設けることが好ましい。また, 上記導尿カテーテルの尿の排出路である内表面において, 抗菌剤が溶出した後の凹面に尿中の塩やカルシウム成分が沈着し, ひいては尿路の閉塞をきたすような事態をさけるために, 上記抗菌剤を含まない有機高分子系エラストマーのみよりなる薄い被覆層を内表面に設けることが好ましい。さらに, 上記導尿カテーテルにおいて抗菌剤の溶出に伴う力学的強度の低下, 例えばバルーンの破裂等の事態をさけるために, 上記導尿カテーテルの外表面と内表面の間, 例えば中間に抗菌剤を含まない有機高分子系エラスト

マーのみよりなる層を設けることも好ましいことである。

以下具体的な実施例を示し本発明を詳述する。なお、例中の「部」は「重量部」を意味する。

実施例 1

1,6-ジ- (4-クロロフェニルビグアニド) ヘキサンの塩酸塩 30部、アルキルスルホン酸ソーダ 3部及び蒸留水 100部をボールミルにて 100時間かけて摩砕分散し、抗菌剤分散液 (以下 A 液と称す。) を調製した。一方、固形分濃度が約 50wt % の天然ゴムラテックス 100部にジメチルジオチカルバミン酸亜鉛 0.3部、硫黄 1.5部、亜鉛華 3部及びステアリン酸 1.2部を加えた亜鉛ラテックス液 (以下 B 液と称す。) を調製した。次いで B 液 100部に対し A 液を 4 部に加え浸漬液 (以下 C 液と称す。) を調製とした。

次に、導尿カテーテル用浸漬型を上記浸漬液中に浸漬したのち引き上げ、乾燥 (80℃ × 5 分) するという操作を 5 回繰り返す、最後に 70℃ で 10 時間熱処理を施して乾燥上り重量約 12g の導尿カテ

この導尿カテーテルを、実施例 1 と同様に 5 人の患者に臨床応用したところ、2 人の患者については 3 日目において 1 人については 4 日目において他の 1 人については 5 日目において、それぞれ尿路感染が認められた。

実施例 2

B 液 100部に対する A 液の添加量を 8 部とした以外は実施例 1 と同様にして導尿カテーテルを得、実施例 1 と同じ抗菌活性テストを行った。得られた結果を表-1 に示す。

実施例 3

1,6-ジ- (4-クロロフェニルビグアニド) ヘキサンの塩酸塩にかえて 1,6-ジ- (4-クロロフェニルビグアニド) ヘキサンの硫酸塩を使用した以外は実施例 1 と同様にして導尿カテーテルを得、実施例 1 と同じ抗菌活性テストを行った 1 得られた結果を表-1 に示す。

実施例 4

メチルビニルポリシロキサン生ゴム 100部にシリカ微粉末 20部、過酸化ベンゾイル 2 部及び 1,6

-テルを作製した。

得られた導尿カテーテルを、37℃ の試験尿 500 ml 中に浸漬し、1 日経過後、検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (培地 NUTRIENT AGAR) を用い、円筒平板法 (ディスク法) にて抗菌活性テストを行い、そこに生じた阻止円の大きさからあらかじめ求めておいて検量線より放出された抗菌剤濃度を求めた。さらに試験尿を 1 日ごとに新しい試験尿に取り替えて同様の活性テストを 30 回まで繰り返した。このようにして得られた結果を表-1 に示す。

また、作製した導尿カテーテルを 5 人の患者について臨床応用したところ、2 週間の体内留置においても全例について尿路感染に認められなかった。また使用に伴う不快感や尿路粘膜の炎症等も特に認められなかった。

比較例 1

A 液を使用せずに、B 液のみからなる浸漬液を用いたほかは実施例 1 と同様にして導尿カテーテルを作製した。

-ジ- (アミノヘキシルビグアニド) ヘキサンの酢酸塩 20部を加え、ゴム用ロール機でよく素練りしたものをローラーフィーダー型スクリーインライン式ゴム射出成型機を用い金型温度 116℃ にて射出成型して導尿カテーテルを作製した。

得られた導尿カテーテルについて実施例 1 と同じ抗菌活性テストを行った。

その結果を表-1 に示す。

実施例 5

ポリオールとして数平均分子量 2,400 のポリトラメチレングリコール、ポリイソシアナートとして 4,4'-ジフェニルメタンジイソシアナート、鎖延長剤としてエチレンジアミンを用い合成したセグメント化ポリウレタンの 8 wt% ジメチルアセトアミド溶液 100部に、ジアミノヘキシルビグアニドのリン酸塩 0.5部を加え浸漬液とした。次に実施例 1 と同様に浸漬型を上記浸漬液中に浸漬し引き上げ乾燥するという操作を 7 回繰り返す、最終的に、乾燥上り重量約 11g の導尿カテーテルを作製した。

得られた導尿カテーテルについて実施例1と同じ抗菌活性テストを行った。その結果を表-1に示す。

実施例6

実施例1において作製した導尿カテーテルの内表面及び外表面上にB液のみからなる厚さ約30 μ の抗菌剤を含まない被覆層を設けた。この導尿カテーテルについて実施例1と同様にして抗菌剤の放出挙動を検討したところ表-1の結果を得た。

表-1

経過日数(日)	1	2	3	4	7	10	14	20	25	30
放出量(μ g/ml)										
実施例1	105	95	100	90	95	85	80	80	75	70
" 2	165	175	180	170	160	165	155	165	150	135
" 3	55	65	65	55	50	70	60	50	55	50
" 4	280	260	265	255	270	260	245	255	250	240
" 5	145	140	135	140	130	140	145	135	135	125
" 6	85	90	100	105	95	100	90	80	85	80